

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199265
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/30

(22) Přihlášeno 11 04 75
(21) (PV 2529-75)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 04 74
(460643) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72)
Autor vynálezu

MOLLOY BRYAN BARNET a TUTTLE RONALD RALPH,
INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby kvartérních amoniových solí N-dialkylaminoalkyl-
-N-(2-indanyl)anilinů

1

Vynález se týká způsobu výroby sloučenin vykazujících antiarytmickou účinnost, zejména způsobu výroby nových kvartérních amoniových solí dialkylaminoalkyllderivátů 2-aminoindanů.

Vzhledem k vážným důsledkům, jež obecně souvisejí se srdečními chorobami, jsou prostředky vykazující účinnost na srdeční sval již dlouhou dobu středem intenzivního zájmu. Běžně k dispozici je několik farmaceutických prostředků užitečných při léčbě poruch srdeční frekvence a rytmu, z nichž je v současné době pravděpodobně nejznámější chinidin. Chinidin se v rozsáhlé míře používá k léčbě srdečních arytmií u člověka již od roku 1921, a to přesto, že jeho dlouhodobé trvalé používání často doprovázejí velmi vážné vedlejší účinky, ba dokonce i smrt. Propranolol je činidlo blokující adrenergní β -receptory, které rovněž vykazují podobné účinky na srdce jako chinidin a v omezené míře se rovněž používá k léčbě srdečních arytmií. Použití této látky jako antiarytmického prostředku však vyžaduje velkou opatrnost vzhledem k jejím nežádoucím vedlejším účinkům.

Prokain, který je k dispozici od roku 1936, se rovněž v omezené míře používá jako antiarytmické činidlo, jeho použitelnost je však omezena jeho krátkou dobou působení a je-

2

ho výraznými účinky na centrální nervový systém. Bylo zjištěno, že prokainamid je farmakologicky podobný prokainu, že však má oproti prokainu výhody v delší době působení a v příznivějším poměru mezi působením na srdce a na centrální nervový systém.

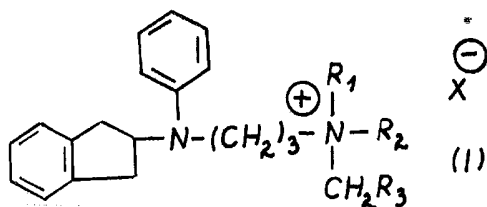
V posledních letech se jako antiarytmické činidlo v rozsáhlé míře používá lidokain, a to zejména při naléhavé léčbě ventrikulárních arytmií, k nimž dochází při operacích srdce nebo v důsledku infarktu myokardu. Při aplikaci lidokainu se někdy dostavují jako vedlejší účinek křeče.

Byly prováděny rozsáhlé výzkumy, zaměřené na přípravu a studium sloučenin, ať už přírodních nebo syntetických, které vykazují účinky na srdeční frekvenci a rytmus. V poslední době vedl výzkum k syntéze řady derivátů 2-aminoindanu, které vykazují výraznou antiarytmickou účinnost. Bylo zjištěno, že zejména některé N,N-dialkyl-N'-fenyl-N'-2-indanylalkylendiaminy vykazují dobrou účinnost jako farmakologická činidla užitečná jako lokální anestetika a jako činidla k léčbě srdečních arytmií. Tyto sloučeniny jsou podrobně popsány v kanadském patentovém spisu č. 910 907. Z těchto sloučenin je jako činidlo k léčbě srdeční arytmie zvláště důležitý N-fenyl-N-diethylaminopropyl-2-aminoindan. I když některé z těchto derivátů 2-

-aminoindanu jsou vynikajícími antiarytmickými činidly, je jejich trvalé používání v určitých případech někdy doprovázeno jistými nežádoucími vedlejšími účinky.

Vynález popisuje nové sloučeniny, jimiž jsou kvartérní amoniové soli těchto známých substituovaných aminoalkylderivátů 2-aminoindanů, kteréžto soli vykazují vynikající antiarytmickou účinnost. Popisované kvartérní amoniové soli těchto aminů mají lepší vlastnosti než základní aminy, jako například zvýšenou dobu působení, sníženou vedlejší účinnost na centrální nervový systém, různé solubilizační vlastnosti a další vlastnosti, které vyplynou z následujícího podrobného popisu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby kvartérních amoniových solí N-dialkylaminoalkyl-N-(2-indanyl)anilinů obecného vzorce I,

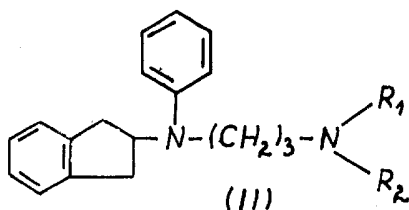


ve kterém

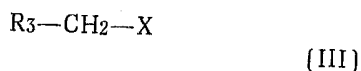
R₁ a R₂ nezávisle na sobě představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku a

X[⊖] představuje farmaceuticky přijatelný aniont, vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce II,



ve kterém R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce III,



ve kterém R₃ a X mají shora uvedený význam.

Jako příklady shora zmíněných alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku je možno uvést skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou a isobutylovou.

Jako příklady shora zmíněných alkenylových skupin s 2 až 5 atomy uhlíku je možno

uvést příslušné alkenylové skupiny jak s přímým, tak s rozvětveným řetězcem, jako skupinu ethenylovou, 2-propenylovou, 1-butenylovou, 3-butenylovou, 1-pentenylovou, 2-methyl-2-butenylovou, 3-pentenylovou a 1,1-dimethyl-2-propenylovou.

Aniont X[⊖], spojený s dusíkovým atomem amoniového seskupení, může být anorganický nebo organický. Charakter tohoto aniontu nehraje rozhodující úlohu, musí pouze splňovat požadavek, že výsledná kvartérní amoniová sůl musí být farmaceuticky upotřebitelná a prakticky netoxická pro teplokrevné živočichy. Anionty tvořící farmaceuticky upotřebitelné soli jsou v daném oboru dobře známé a zahrnují například chloridové, bromidové, jodidové, acetátové, hydroxidové, laktátové, sulfátové a nitrátové anionty. Jako vhodné anionty mohou sloužit rovněž alkylsulfátové a alkyl-, jakož i arylsulfonátové anionty, jako například anionty methansulfátové, methansulfonátové a benzensulfonátové.

Kvarternizační reakci podle vynálezu lze tedy uskutečnit působením široké palety alkylačních činidel, včetně alkylhalogenidů, alkenylhalogenidů, alkylsulfátů a alkarylsulfonátů. Jako typické příklady výhodných alkylačních činidel lze uvést methyljodid, ethylbromid, n-propyljodid, allylbromid, 4-hexenyljodid, isopropyljodid, sek.butylobromid, methylsulfát, ethylsulfát, butylsulfát a methyl-p-toluensulfonát. Kvarternizační reakce podle vynálezu se s výhodou provádí v nereaktivním organickém rozpouštědle, jehož charakter nehraje rozhodující úlohu. Obecně jsou vhodná taková rozpouštědla jako benzen, aceton, methylethylketon, diethylether, dipropylether, methanol, ethanol a isopropanol. Reakční složky se obecně uvádějí do styku v ekvimolárních množstvích, je-li to však žádoucí, lze použít i nadbytek kterékoli z reakčních složek. Reakce se normálně provádí při teplotě pohybující se zhruba pod 100 °C a je obecně ukončena zhruba za 2 až 20 hodin. Vzniklé kvartérní soli představují obvykle krystalické pevné látky, které je možno izolovat z reakční směsi filtrací. Je-li to žádoucí, lze takto získanou sůl dále čistit překrystalováním, například z ethanolu, vody nebo ethylacetátu.

Pokud aniontem vzniknou kvartérní amoniové soli je halogenidový aniont, je možno tento aniont popřípadě nahradit jiným aniontem, a to buď přímo podvojným rozkladem, nebo alternativně odpovídající hydroxid. Konkrétně je možno postupovat tak, že se na kvartérní amoniumhalogenid působí vodným kyslíčným stříbrným, kteroužto reakcí vznikne halogenid stříbrný a odpovídající kvartérní amoniumhydroxid. Neutralizací takto vzniklého kvartérního amoniumhydroxidu příslušnou kyselinou je možno připravit žádanou sůl. Mezi typické kyseliny používané k tomuto účelu náleží kyselina methansulfonová, p-toluensulfonová, mravenčí, máselná a dusičná. Typická konverze

tohoto druhu spočívá například v reakci trialkyl-3-[N-(2-indanyl)anilino]propylamoniumhalogenid s vlhkým kysličníkem stříbrným za vzniku odpovídajícího kvartérního amoniumhydroxidu a v následující reakci tohoto hydroxidu s kyselinou, například s kyselinou octovou, za vzniku příslušného amoniumacetátu.

Výchozí látky pro přípravu kvartérních amoniových solí podle vynálezu se připravují o sobě známými metodami. Výhodnými výchozími látkami pro práci způsobem podle vynálezu jsou N-dialkylaminoalkyl-N-(2-indanyl)aniliny, které se normálně připravují postupem popsaným v kanadském patentovém spisu č. 910 907. Tento postup obecně spočívá v reakci 2-indanylanilin s halogenalkyldialkylaminem v přítomnosti báze, vedoucí k vzniku odpovídajícího N-dialkylaminoalkyl-N-(2-indanyl)anilinu. 2-Indanylaniliny potřebné pro tuto reakci se obecně připravují kondenzací 2-indanylmethansulfonátu s anilinem za vzniku 2-indanylanilinu. 2-Indanylmethansulfonát se připraví postupem, který popsali Sam a spol. v J. Pharm. Science, sv. 53, č. 11 (1964), str. 1367.

Reakce 2-indanylanilinu s halogenalkyldialkylaminem se normálně provádí v organickém rozpouštědle, například v benzenu, s výhodou za varu pod zpětným chladičem. K převedení 2-indanylanilinu na sůl se používá báze, jako natriumamid, a tato sůl pak reaguje s halogenalkyldialkylaminem za vytěsnění halogenu. Podle kanadského patentového spisu č. 910 907 se na soli 2-indanylanilinů působí chloralkyldialkylaminy, je však pochopitelné, že k danému účelu je možno použít obecně halogenalkyldialkylaminy, v nichž halogen má atomové číslo nižší než 85 a představuje s výhodou chlor, brom nebo jod.

Alternativní způsob výroby výchozích látek pro práci způsobem podle vynálezu spočívá v reakci soli 2-indanylanilinu s halogenalkylaminem primárního nebo sekundár-

ního charakteru. Produkty takovýchto kondenzačních reakcí jsou N-aminoalkyl-N-(2-indanyl)aniliny, resp. N-alkylaminoalkyl-N-(2-indanyl)aniliny. Tyto aminy se pak známým způsobem alkylují za vzniku žádaných N-dialkylaminoalkyl-N-(2-indanyl)anilinů.

Sloučeninami vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou kvartérní amoniové soli známých N-dialkylaminoalkyl-N-(2-indanyl)anilinů. Sloučeniny podle vynálezu jsou cenné jako lokální anestetika, zvláště užitečné jsou však pro léčbu srdečních arytmií u teplokrevných živočichů. I když celková účinnost sloučenin podle vynálezu je v podstatě stejná jako účinnost základních N-dialkylaminoalkyl-N-(2-indanyl)anilinů, vykazují kvartérní soli podle vynálezu výrazné a neočekávatelné přednosti, které z nich činí neobyčejně důležitá farmakologická činidla. Kvartérní soli podle vynálezu zejména vykazují delší trvání účinku v porovnání se základními aminy.

Tento rozdíl jasně vyplývá z následující tabulky I, kde jsou uvedeny účinky diethyl-3-[N-(2-indanyl)anilino]propylaminu (terciární amin) a diethylmethyl-3-[N-(2-indanyl)anilino]propylamoniummethansulfátu (kvartérní sůl) na pokusné psy, jimž byly podány účinné dávky ouabainu k vyvolání experimentální srdeční arytmie. Výraz „účinná dávka“ v tabulce I představuje podané množství testované sloučeniny postačující k přeměně arytmie na normální sinusový rytmus. Jakmile se dosáhne normálního sinusového rytmu (podle elektrokardiogramu), podá se další stejná dávka testované sloučeniny. Součet výše zmíněných dávek je v tabulce označen jako „celková dávka“. Výraz „trvání účinku“ představuje dobu v minutách, po kterou se udrží normální sinusový rytmus.

Z tabulky I jasně vyplývá, že testovaná kvartérní sůl je účinnější a má delší trvání účinku než základní terciární amin.

Tabulka I

testovaná látka	ouabain dávka ($\mu\text{g/kg}$)	účinná dávka (mg/kg)	celková dávka (mg/kg)	trvání účinku (min.)
terciární amin	70	0,8	1,6	49
kvartérní sůl	70	0,6	1,2	>120

Ještě významnější předností kvartérních amoniových solí podle vynálezu je jejich zvýšená bezpečnost při použití. Konkrétně bylo při testech in vivo na psech zjištěno, že kvartérní soli jsou bezpečnější než základní aminy, použijí-li se při akutním infarktu myokardu.

V následující tabulce II jsou uvedeny účinky diethyl-3-[N-(2-indanyl)anilino]propylaminu a diethylmethyl-3-[N-(2-indanyl)anilino]propylamoniummethansulfátu na náhlou smrt v důsledku experimentálně vy-

volaného infarktu myokardu. Testy byly prováděny na pokusných psech obojího pohlaví, anestetizovaných pentobarbitalem. Psi se udržují na přetlakovém umělém dýchání a jejich hrudníky se během pokusu otevírají. Levá sestupná koronární tepna se uzavře svorkou 1 až 5 mm pod zkřížením s ramus circumflexus. Třinácti psům se pět minut před uzavřením intravenózně podá terciární amin. Dalším třinácti psům se pak pět minut před uzavřením stejným způsobem podá obdobná dávka kvartérní amoniové soli. Bě-

hem uzavření uhynie 77 % psů ošetřených terciárním aminem v důsledku ventrikulární fibrilace, a to v době průměrně nižší než 4 minuty, zatímco v případě psů ošetřených

kvartérní amoniou solí dojde k fibrilaci a uhynutí pouze 45 % pokusných zvířat, a to teprve v průměrném časovém intervalu cca 13 minut.

Tabulka II

testovaná sloučenina	dávka (mg/kg)	počet psů	počet uhynutí během uzavření	doba uhynutí (minuty uzavření)	počet psů přeživajících uzavření
terciární amín	2	5	3	4,90	2
	4	2	2	3,11	0
	8	6	5	3,48	1
celkem		13	10	průměr 3,83	3
kvartérní sůl	1	3	1	10,45	2
	2	2	1	12,50	1
	4	2	2	13,90	0
	8	6	3	15,20	3
celkem		13	7	průměr 13,01	6

Jak vyplývá z tabulky II, dochází u psů ošetřených kvartérní solí méně často k uhynutí a kromě toho u psů ošetřených kvartérní solí je uhynutí podstatně oddáleno v porovnání se psy ošetřenými terciárním aminem.

Sloučeniny podle vynálezu se s výhodou používají k léčbě srdečních arytmí u lidí. Popisované sloučeniny je možno orálně nebo parenterálně, a to buď intramuskulárně, nebo intravenózně v případě vážných arytmí. Typický způsob ošetření spočívá v počáteční intravenózní aplikaci až do doby, kdy arytmie přejde na normální sinusový rytmus. Prostředky k intravenóznímu podání obsahují sloučeninu podle vynálezu v roztoku s vhodným nosičem, jako je 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy. Obecně obsahuje roztok cca 0,01 až 1,0 g antiarytmického činidla v cca 50 až 100 ml rozpouštědla. Prostředek je možno podávat pomalu v průběhu cca 5 až 20 minut. Po ustanovení normálního sinusového rytmu se sloučenina podle vynálezu podává s výhodou orálně. Obvykle se orálně podává dávka cca 0,05 až 2,0 g, normálně v časových intervalech zhruba od 1 do 6 hodin. Sloučeniny podle vynálezu se jak pro terapeutické, tak pro profylaktické ošetření arytmie podávají s výhodou orálně.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

K roztoku 6 g diethyl-3-[N-(2-indanyl)-anilino]propylaminu ve 100 ml diethyletheru se za míchání při teplotě místnosti přidá v jediné dávce 5 g methyljodidu. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se krystalický produkt odfiltruje a překrys-

taluje se z vody. Získá se 5 g monohydrátu diethylmethyl-3-[N-(2-indanyl)anilino]propylamoniumjodidu o bodu tání 77 až 79 °C.

Analýza: pro $C_{23}H_{33}N_2I \cdot H_2O$

vypočteno C 57,26 %, H 7,31 %, N 5,81 %, O 3,32 %;

nalezeno C 57,27 %, H 7,37 %, N 5,96 %, O 3,02 %.

Příklad 2

K roztoku 3,22 g diethyl-3-[N-(2-indanyl)-anilino]propylaminu v 50 ml benzenu se přidá 1 ml dimethylsulfátu. Reakční směs se zhruba 12 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a vzniklý produkt se překrystaluje z ethylacetátu. Odfiltrováním bezbarvých krystalů se získá 4,3 g diethylmethyl-3-[N-(2-indanyl)anilino]propylamoniummethansulfátu o bodu tání 60 až 80 °C.

Analýza: pro $C_{24}H_{36}N_2O_4S$

vypočteno C 64,25 %, H 8,09 %, N 6,24 %;
nalezeno C 64,10 %, H 7,80 %, N 6,30 %.

Příklad 3

K roztoku 3,22 g diethyl-3-[N-(2-indanyl)-anilino]propylaminu v 50 ml benzenu se za míchání při teplotě místnosti v jediné dávce přidá 1,21 g allylbromidu. Reakční směs se 3 dny míchá při teplotě místnosti, pak se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí na teplotu místnosti, krystalický produkt se odfiltruje a překrystaluje se z acetonu. Získá se 3,54 g allyldiethyl-3-[N-(2-indanyl)anilino]propylamo-

niumbromidu ve formě bezbarvých jehliček o bodu tání 151 až 152 °C.

Analýza: pro $C_{25}H_{35}NBr$

vypočteno C 67,71 %, H 7,96 %, N 6,32 %, Br 18,02 %;

nalezeno C 67,43 %, H 8,11 %, N 6,40 %, Br 18,25 %.

Příklad 4

Roztok 3,22 g diethyl-3-[N-(2-indanyl)-anilino]propylaminu v 50 ml n-butylbromidu se 12 hodin zahřívá k varu pod zpětným

chladičem. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se krystalický produkt odfiltruje a po promytí benzenem se překrystaluje z acetonu. Po filtraci a vysušení se získá n-butyl-diethyl-3-[N-(2-indanyl)-anilino]-propylamoniumbromid ve formě bezbarvých jehličkových krystalů o bodu tání 182 až 183 °C.

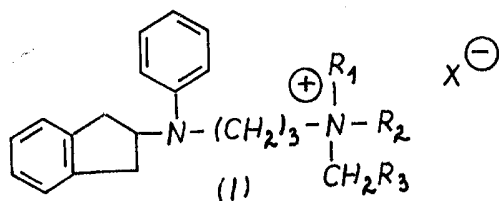
Analýza: pro $C_{26}H_{39}N_2Br$

vypočteno C 67,96 %, H 8,56 %, N 6,10 %, Br 17,39 %;

nalezeno C 67,90 %, H 8,45 %, N 5,95 %, Br 17,13 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby kvartérních amoniových solí N-dialkylaminoalkyl-N-(2-indanyl)anilinu obecného vzorce I,



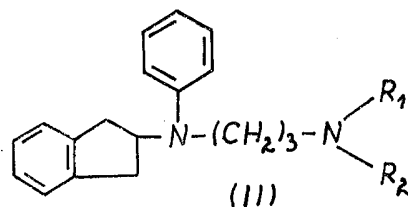
ve kterém

R_1 a R_2 nezávisle na sobě představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku a

X^- představuje farmaceuticky přijatelný

aniont, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce III,



ve kterém R_3 a X mají shora uvedený význam.